PATENT COOPERATION TRUATY

tates Patent and Trademark F) Plaza 2
Γ) Plaza 2
ton, DC 20231 JNIS D'AMÉRIQUE
in its capacity as elected Office
agent's file reference 7 PCT
ay/month/year) ember 1997 (05.09.97)
nority on: In: Ille 32 applies, within the time limit under

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Authorized officer

R. E. Stoffel

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Copy for th Elect d Office (EO/US)

ATENT COOPERATION TRE TY

	From the INTERNATIONAL	BUREAU
PCT	То:	
NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE (PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422) Date of mailing (day/month/year) 07 December 1999 (07.12.99)	FLACCUS, Rolf-Dieter Bussardweg 10 D-50389 Wesseling ALLEMAGNE	
Applicant's or agent's file reference		
LTS 9/97 PCT	IMPORTANT NO	TIFICATION
International application No.	International filing date (day/month	n/year)
PCT/EP98/05321	21 August 1998 (21.08.98	3)
The following indications appeared on record concerning: The applicant the inventor Name and Address LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH	the agent the com	mon representative State of Residence DE
Irlicher Strasse 55 D-56567 Neuwied	Telephone No.	
Germany	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the	following change has been records	ed concerning.
the person X the name X the add		the residence
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG Lohmannstrasse 2	DE	DE
D-56626 Andernach Germany	Telephone No.	
Germany	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
X the receiving Office	the designated Office	es concerned
the International Searching Authority	X the elected Offices of	concerned
the International Preliminary Examining Authority	other:	
The Later of the L	Authorized officer	
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes	Céline Fau	st
1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	elephone No.: (41-22) 338.83.38	

Form PCT/IB/306 (March 1994)

002997346

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

5630

(PCT Article 36 and Rule 70)

C	3 C	1/	48	56		26	6
	- 6	т			-		\Box

<u> </u>			
Applicant's or agent's file reference LTS 9/97 PCT	FOR FURTHER ACTION	See Notifi Preliminary	cation of Transmittal of International Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No.	International filing date (day	/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/EP98/05321	21 August 1998 (21.	08.1998)	05 September 1997 (05.09.1997)
International Patent Classification (IPC) or n A61K 9/70	ational classification and IPC		
Applicant LTS	LOHMANN THERAPI	E-SYSTEMI	E AG
This international preliminary exa Authority and is transmitted to the a	mination report has been propplicant according to Article 3	pared by this 6.	International Preliminary Examining
2. This REPORT consists of a total of	5 sheets, include	ing this cover s	sheet.
been amended and are the b (see Rule 70.16 and Section	nied by ANNEXES, i.e., sheets asis for this report and/or sheet 607 of the Administrative Instantial ofsheets.	ts containing re	tion, claims and/or drawings which have ectifications made before this Authority the PCT).
111000 00110100 001101101 01 01	5.00ts.		
3. This report contains indications rela	ting to the following items:		
I Basis of the report			
II Priority			
III Non-establishmen	t of opinion with regard to nov	elty, inventive	step and industrial applicability
IV Lack of unity of in	evention		
V Reasoned statement citations and explain	nt under Article 35(2) with regunations supporting such staten	ard to novelty, nent	inventive step or industrial applicability;
VI Certain documents	s cited		
VII Certain defects in	the international application		
VIII Certain observation	ns on the international applica	tion	
Date of submission of the demand	Date	of completion	of this report
20 March 1999 (20.03)	1999)	06	July 1999 (06.07.1999)
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany	Auth	orized officer	
Facsimile No. 49-89-2399-4465	Teler	hone No. 49-8	39-2399-0

Translation

International application No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

PCT/EP98/05321

I. Basis of ti	ne report		•	
1. This repo under Artic	rt has been drawn o	on the basis of (Replacement sheet in this report as "originally filed"	s which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):	1
	the international	application as originally filed.		
	the description,	pages 1-12	_, as originally filed,	
لاعا		pages	_, filed with the demand,	
	•	pages	, filed with the letter of	,
	4	pages	, filed with the letter of	
\boxtimes	the claims,	Nos. 1-21	as originally filed	
	and ordinas,		, as amended under Article 19,	
		Nos.		į
			, filed with the letter of	,
			, filed with the letter of	
5 7	the descripes	ahaata/5 a 1/1	an activity (Clad	
	the drawings,	sheets/fig 1/1 sheets/fig		
		- -	_ , filed with the letter of	
			, filed with the letter of	,
2 Th	desenta hava magult	ed in the cancellation of:		•
2. The amen	7			
		pages		
	the claims,	Nos.		
	the drawings,	sheets/fig		
J. Log		osure as filed, as indicated in the	nendments had not been made, since they have been considered to Supplemental Box (Rule 70.2(c)).	
		·		

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 98/05321

V.	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
	citations and explanations supporting such statement

Statement			
Novelty (N)	Claims	1-21	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-21	YES
	Claims		NO NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-21	YES
	Claims		NO

- 2. Citations and explanations
 - 1. The following documents are referred to:

D1 WO-A-92 17237

D2 DE-A-44 23 850

- 2. The present application meets the requirements of PCT Article 33(2) because the subject matter of the independent Claims 1 (system), 20 (process) and 21 (system) and the subject matter of the dependent Claims 2-19 is novel.
- 2.1 None of the international search report citations discloses a system or a process as claimed in Claims 1-19, 21 (system) or 20 (process).
- 2.2 In particular,

D1 discloses a transdermal therapeutic plaster which

- i) does not have a backing made of a unidirectionally elastic material with at least 20% elasticity and
- ii) is not suitable **for use over several days** (cf. page 4, paragraphs 3 to 5 and page 8, Claim 1 of

D1).

Moreover, D1 does not disclose a process during which active substance storage sections are inserted along a laminate strip with a unidirectionally elastic backing with at least 20% elasticity (cf. page 8, Claim 1 of D1).

D2 does not describe a process as per Claim 20 (cf. page 2, example 1 of D2) and or a transdermal therapeutic plaster with a backing made of a unidirectionally elastic material with at least 20% elasticity (cf. page 2, lines 3 to 4 and page 3, Claim 1 of D2).

- 2.3 Consequently, the subject matter of Claims 1-21 is not anticipated by D1 or D2.
- The present application meets the requirements of PCT Article 33(3) because the subject matter of Claims 1-21 involves an inventive step.
- 3.1 The present application proposes a solution for a transdermal therapeutic system and a process for producing such a system with the following technical effects:
 - i) no sensation of the presence of a foreign body, ii) no reduction in the adhesive strength and iii) no skin irritation after wearing the system over a period of at least 7 days (cf. page 12, paragraph 3 of the description of the present application).

The aforementioned effects were not mentioned in D1 or D2 or in any of the other international search report citations. Consequently, the subject matter of Claims 1-21 is not obvious from the prior art.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP 98/05321

4. The subject matter of Claims 1-21 is industrially applicable in the pharmaceutical industry (PCT Article 33(4)).

7ranslation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference F14825/SP	FOR FURTHER ACT	ION Preliminary	eation of Transmittal of International Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/FR99/01387	International filing date (Priority date (day/month/year) 24 June 1998 (24.06.98)
International Patent Classification (IPC) or n C07H 15/203	national classification and I	PC	
Applicant	FOURNIER INDUS	TRIE ET SANTI	E
This international preliminary exa Authority and is transmitted to the	amination report has been applicant according to Arti	n prepared by this icle 36.	International Preliminary Examining
2. This REPORT consists of a total of	f 4 sheets, in	ncluding this cover	sheet.
This report is also accompa been amended and are the (see Rule 70.16 and Section	hasis for this report and/or	sneets containing i	tion, claims and/or drawings which have ectifications made before this Authority the PCT).
These annexes consist of a	total ofsh	neets.	
3. This report contains indications rel	ating to the following item	ns:	
Basis of the repo	rt		
II Priority			
III Non-establishme	ent of opinion with regard t	o novelty, inventive	step and industrial applicability
IV Lack of unity of	invention		
Descaped statem	nent under Article 35(2) wi blanations supporting such	th regard to novelty statement	, inventive step or industrial applicability;
VI Certain documer	nts cited		
VII Certain defects i	n the international applica	tion	•
VIII Certain observat	tions on the international a	pplication	
Date of submission of the demand		Date of completion	n of this report
06 October 1999 (06	5.10.99)	23	3 March 2000 (23.03.2000)
Name and mailing address of the IPEA/E	S.P.	Authorized officer	
Facsimile No.	<u> </u>	Telephone No.	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1994)

International application No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

PCT.	/FR	.99/	01	38	7
------	-----	------	----	----	---

I. Basis of the				
1. This report under Article	has been drawn or 14 are referred to i	n the basis of (in this report as	Replacement sheets "originally filed" o	which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):
	the international	application as	originally filed.	
\square	the description,	pages	1-16	, as originally filed,
لكا		pages		, filed with the demand,
		pages		, filed with the letter of,
		pages		, filed with the letter of
\square	the claims,	Nos	1-7	, as originally filed,
\boxtimes	tire ciumis,			, as amended under Article 19,
				, filed with the demand,
				, filed with the letter of,
				, filed with the letter of
	the drawings,	sheets/fig		, as originally filed,
	me drawings,			_ , filed with the demand,
				, filed with the letter of,
				, filed with the letter of
2 The emend	iments have result			
2. The amend				
	the claims,			
لـــا ا	the drawings,	sneets/fig		
3. This	s report has been e	established as it	f (some of) the an	nendments had not been made, since they have been considered e Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
log	o beyond the disc.	osure as mea,	us	
4. Additional	l observations, if r	ecessary:		
ļ -				
1				

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/FR 99/01387

V.	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
	citations and explanations supporting such statement

Statement			
Novelty (N)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO NO
Inventive step (IS)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents cited in the search report:

D1: EP-A-0 290 321 (cited in the application)

D2: EP-A-0 051 023 (cited in the application)

D3: Bellamy, F., et al., *Jnl. Med. Chem.*, **36**(7), (1993), 898-903

Since none of the documents cited in the search report mentions either the α -D-xylose derivatives as per the application, or the method for preparing same or the therapeutic use thereof, the subject matter of Claims 1 to 7 can be considered to be novel over the subject matter of D1, D2 and D3 (PCT Article 33(2)).

Documents D1, D2 and D3 relate to β -D-xylose derivatives (see D1: compounds 12 and 12a, pages 11-12; D2: compound 11, page 13; D3: compounds 14, 17 and 59, pages 900-901). The advantages of the compounds according to the application over the corresponding β configuration

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

PCT/FR 99/01387

derivatives is demonstrated by the comparison of the antiatheromatous activity of the $\alpha\text{-D-xylose}$ derivative of Example 2 as per the application with that of the corresponding β configuration derivative disclosed by D1 (compound 12).

Moreover, the biological activity of β -D-xylose derivative 11 of D2 (page 13) and β -D-xylose derivatives 14, 17 and 59 of D3 (pages 900-901) is not such that a person skilled in the art would have focused his or her research on these compounds in particular in order to prepare the corresponding α configuration derivatives.

It follows that the subject matter of Claims 1 to 7 is inventive in relation to D1, D2 and D3 (PCT Article 33(3)).

VERTRE ÜBER DIE INTERNATIONALE ZAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LTS 9/97 PCT WEITERES siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5					
Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmel (Tag/Monat/Jahr)	dedatum	(Frühestes) Pri	oritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)	
PCT/EP 98/05321	21/08/1	998	05/09/1997		
Anmelder	<u> </u>		L		
	,				
LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTE	ME GMBH et al.				
			,		
Dieser internationale Recherchenbericht wurd Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem In			rstellt und wird d	em Anmelder gemäß	
Dieser internationale Recherchenbericht umfa X Darüber hinaus liegt ihm jev		Blätter. esem Bericht genannter	ı Unterlagen zum	Stand der Technik bei.	
Grundlage des Berichts	,				
 a. Hinsichtlich der Sprache ist die inte durchgeführt worden, in der sie eing 					
Die internationale Recherch Anmeldung (Regel 23.1 b))	ne ist auf der Grundlage (durchgeführt worden.	einer bei der Behörde eir	ngereichten Über	setzung der internationalen	
b. Hinsichtlich der in der internationale Recherche auf der Grundlage des S in der internationalen Anme	Sequenzprotokolls durch	geführt worden, das	Aminosäureseq	uenz ist die internationale	
zusammen mit der internati			gereicht worden	ist.	
bei der Behörde nachträglic	h in schriftlicher Form ei	ngereicht worden ist.	****		
bei der Behörde nachträglic	h in computerlesbarer Fo	orm eingereicht worden i	st.		
Die Erklärung, daß das nac internationalen Anmeldung	hträglich eingereichte sc im Anmeldezeitpunkt hin	hriftliche Sequenzprotok ausgeht, wurde vorgeleg	oll nicht über den gt.	Offenbarungsgehalt der	
Die Erklärung, daß die in ∞ wurde vorgelegt.	omputerlesbarer Form en	aßten Informationen der	m schriftlichen Se	equenzprotokoll entsprechen,	
2. Bestimmte Ansprüche ha	ben sich als nicht rech	erchierbar erwiesen (si	ehe Feld I).		
3. Mangelnde Einheitlichkeit			,		
4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfir	ndung				
X wird der vom Anmelder eing	gereichte Wortlaut geneh	migt.			
wurde der Wortlaut von der	Behörde wie folgt festge	setzt:			
Hinsichtlich der Zusammenfassung					
	gereichte Wortlaut gegeh	miat.			
wurde der Wortlaut nach Re Anmelder kann der Behörde Recherchenberichts eine S	egel 38.2b) in der in Feld e innerhalb eines Monats	III angegebenen Fassur			
6. Folgende Abbildung der Zeichnungen	3	sung zu veröffentlichen:	Abb. Nr		
wie vom Anmelder vorgescl	hlagen		X	keine der Abb.	
weil der Anmelder selbst ke	ine Abbildung vorgeschl	agen hat.			
weil diese Abbildung die En	findung besser kennzeic	nnet.			

A. KLASS IPK 6	ifizierung des anmeldungsgegenstandes A61K9/70						
March dayle	stavationalas Catantidas Hilatia (/DV) ada saab da satismalas VI						
	nternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Kla RCHIERTE GEBIETE	assilikation und der IPK					
	erter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymb	pole)					
IPK 6	A61K	,					
Recherchie	nte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, s	oweit diese unter die recherchierten Gebiete	e fallen				
Während d	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (I	Name der Datenbank und evtl. verwendete	Suchbegriffe)				
	· ·		3 ,				
	·						
C. ALS WI	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN						
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angab	oe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.				
A	DE 43 33 595 A (LABTEC) 6. April siehe das ganze Dokument	1995	1-21				
А	DE 44 23 850 A (LABTEC) 11. Janua siehe das ganze Dokument	1-21					
Ä	WO 92 17237 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME) 15. Oktober 199 siehe das ganze Dokument	1-21					
	,						
1							
	<u> </u>						
entn	tere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu lehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie					
"A" Veröffe aber n	e Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : intlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem oder dem Prioritätsdatum veröffentlich Anmeldung nicht kollidiert, sondern nu Erfindung zugrundeliegenden Prinzips	t worden ist und mit der r zum Verständnis des der				
	Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Idedatum veröffentlicht worden ist	Theorie angegeben ist					
scheir ander	"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindungscheit Tätigkeit beruhend betrachtet werden soll oder die aus einem anderen hesonderen Grund angegeben ist (wie						
ausge	führt)	kann nicht als auf erfinderischer Tätigk werden, wenn die Veröffentlichung mit	eit berunend betrachtet				
eine 🖯	entlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	Veröffentlichungen dieser Kategorie in diese Verbindung für einen Fachmann	Verbindung gebracht wird und				
"P" Veröffe	ntlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach eanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben	<u> </u>				
	Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Re	cherchenberichts				
2	3. März 1999	30/03/1999					
Name und f	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2	Bevollmächtigter Bediensteter					
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Ventura Amat, A					

INSERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No
PCT/EP 98/05321

	atent document d in search report		Publication date	1	Patent family member(s)		Publication date
DE	4333595	Α	06-04-1995	AT	175346	T	15-01-1999
				AU	680050	В	17-07-1997
				AU	7784494	Α	01-05-1995
				CA	2172738	Α	13-04-1995
				DE	59407605	D	18-02-1999
				WO	9509618	Α	13-04-1995
				EP	0721334	Α	17-07-1996
				FΙ	961435	Α	29-03-1996
				JP	9503217		31-03-1997
				US	5711962	Α	27-01-1998
DE	4423850	Α	11-01-1996	DE	59500266		03-07-1997
				EP	0709088	Α	01-05-1996
WO	9217237	Α	15-10-1992	DE	4110027	Α	01-10-1992
				AT	146365	T	15-01-1997
				AU	657314		09-03-1995
				AU	1353592		02-11-1992
				CA	2106374	A,C	28-09-1992
				CZ	9301932		16-03-1994
				DE	59207727		30-01-1997
				DK	577622		16-06-1997
				EP	0577622		12-01-1994
				ES		T	01-05-1997
				FI	934189		24-09-1993
				GR	3022863		30-06-1997
				HU	65961		29-08-1994
				ΙE	78823		25-02-1998
				IL	101189		26-05-1995
				JP	1940989		23-06-1995
				JP	6065349		24-08-1994
				JP	6501185		10-02-1994
				KR	9706100		23-04-1997
				NZ	242127		27-04-1994
				SI	9210277		30-06-1994
				SK	101193	Α	06-04-1994

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 0 8 JUL 1999

WIPO

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

	(Altiker 55 and 11eg)	01701017					
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LTS 9/97 PCT	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)					
Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum(Ta	ag/Monat/Jahr) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag)					
PCT/EP98/05321	21/08/1998	05/09/1997					
Internationale Patentklassification (IPK) oder							
A61K9/70	mationale Massinkation and in N						
Anmelder							
LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTE	ME GMBH et al.						
Dieser internationale vorläufige Prü Behörde erstellt und wird dem Anm		der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte telt.					
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesam	t 5 Blätter einschließlich dieses	s Deckblatts.					
□ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien ::um PCT).							
Diese Anlagen umfassen insgesan	nt Blätter.						
		•					
Dieser Bericht enthält Angaben zu	folgenden Punkten:						
I ⊠ Grundlage des Bericht	s						
	_						
	Gutachtens über Neuheit, erfin	derische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit					
IV MangeInde Einheitlich		· ·					
V 🛛 Begründete Feststellu	ng nach Artikel 35(2) hinsichtlich	n der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gen zur Stützung dieser Feststellung					
VI 🗆 Bestimmte angeführte	Unterlagen						
VII 🔲 Bestimmte Mängel der	internationalen Anmeldung						
VIII □ Bestimmte Bemerkung	gen zur internationalen Anmeldu	ung .					
Datum der Einreichung des Antrags	Datum	der Fertigstellung dieses Berichts					
Batam der Einselending des villags							
20/03/1999		0 6 . 07. 99					
Name und Postanschrift der mit der internati	onalen vorläufigen Bevollr	mächtigter Bediensteter					
Prüfung beauftragten Behörde:		(2- 1) (2)					
Europäisches Patentamt D-80298 München		gopoulos, N					
Tel. (+49-89) 2399-0 Tx: 52369 Fax: (+49-89) 2399-4465	` I	r. (+49-89) 2399					

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05321

I. Grundlag	d s	Berichts
-------------	-----	----------

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

	nict	nt beigefügt, weil sie	keine Änderu	ungen	enthalten.):						
	Bes	schreibung, Seiten	n:								
	1-12	2	ursprüngliche	Fassı	ıng						
	Pat	entansprüche, Nr.	:								
	1-2	1	ursprüngliche	Fassı	ıng						
	Zei	chnungen, Blätter:	:								•
	1/1		ursprüngliche	Fassi	ung						
									•		. •
2.	Auf	grund der Änderung	gen sind folge	nde Ur	nterlagen fort	gefallen:					
		Beschreibung,	Seiten:								
		Ansprüche,	Nr.:								-
		Zeichnungen,	Blatt:								
3.		Dieser Bericht ist o angegebenen Grü eingereichten Fas	ınden nach Au	ıffassu	ng der Behör	de über	Änderunge den Offer	en erstellt barungsg	worden, d ehalt in de	la diese au er ursprün	ıs den glich
4.	Etv	vaige zusätzliche Be	emerkungen:								
٧.	Be ₁	gründete Feststell werblichen Anwen	ung nach Art dbarkeit; Unt	ikel 35 terlage	i(2) hinsichtl n und Erkläi	ich der l rungen z	Neuheit, e zur Stütze	der erfind Ing diese	lerischen r Festste	Tätigkeit Ilung	und der
1.	Fes	ststellung									
	Ne	uheit (N)		Ja: Nein:	Ansprüche Ansprüche	1-21					
	Erf	inderische Tätigkeit	(ET)	Ja: Nein:	Ansprüche Ansprüche	1-21					
	Ge	werbliche Anwendb	oarkeit (GA)	Ja: Nein:	Ansprüche Ansprüche	1-21					

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05321

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

Punkt V

1 Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO-A-92 17237 D2: DE-A-44 23 850

- Die vorliegende Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33 (2) PCT, weil der Gegenstand der unabhängigen Ansprüche 1 (System), 20 (Verfahren) und 21 (System) sowie dieser der abhängigen Ansprüche 2-19 neu ist.
- 2.1 Keines der im Internationalem Recherchenbericht erwähnten Dokumente offenbart ein System oder ein Verfahren wie es in den Ansprüchen 1-19, 21 (System) oder 20 (Verfahren) beansprucht wird.
- 2.2 Insbesondere,

D1 offenbart ein transdermales therapeutisches Pflaster, das:

i/ keine Rückschicht mit einem unidirektional elastischen Material mit einer Elastizität von mindestens 20% aufweist und

ii/ nicht geeignet zur Anwendung als Mehrtagespflaster ist (siehe Seite 4, Absätze 3 bis 5 und Seite 8, Anspruch 1 von D1).

Darüber hinaus offenbart D1 kein Verfahren, während dessen bei einem bandförmigen Laminat mit einer **unidirektional elastischen** Rückschicht eingelegt wird (siehe Seite 8, Anspruch 1 von D1).

D2 beschreibt kein Verfahren gemäß Anspruch 20 (siehe Seite 2, Beispiel 1 von D2) und anschließend kein transdermales therapeutisches Pflaster mit einer Rückschicht mit einem unidirektional elastischen Material mit einer Elastizität von mindestens 20% (siehe Seite 2, Zeilen 3 bis 4 und Seite 3, Anspruch 1 von D2).

- 2.3 Folglich wird der Gegenstand der Ansprüche 1-21 von keinem der Dokumente D1 oder D2 vorweggenommen.
- 3 Die vorliegende Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33 (3) PCT, weil der

Gegenstand der Ansprüche 1-21 auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

- 3.1 Die in der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung betrifft ein transdermales therapeutisches System und ein Verfahren zur Herstellung eines derartigen Systems, wobei dieses System die folgenden technischen Effekte aufweist:
 - i/ Abwesenheit von Fremdkörpergefühl,
 - ii/ keine Beeinträchtigung der Klebkraft und
 - iii/ Abwesenheit von Hautreizungen beim Tragen über mindestens 7 Tage (siehe Seite 12, Absatz 3 der vorliegenden Beschreibung).
 - Die obengenannten Effekte wurden nicht nur in D1 oder D2, sondern auch in keinem weiteren der im Internationalen Recherchenbericht zitierten Dokumente erwähnt. Deswegen ist der Gegenstand der Ansprüche 1-21 nicht naheliegend gegenüber dem Stand der Technik.
- 4 Der Gegenstand der Ansprüche 1-21 ist gewerblich anwendbar im Bereich der Arzneimittelindustrie (Artikel 33 (4) PCT).

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAEENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender:

MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

EINGEGANGEN Flaccus, Rolf-Dieter Bussardweg 10 - 7. JULI 1999 MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG D-50389 Wesseling DÉS INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN **ALLEMAGNE PRÜFUNGSBERICHTS** (Regel 71.1 PCT) Absendedatum 0 6, 07, 99 (Tag/Monat/Jahr) Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts WICHTIGE MITTEILUNG LTS 9/97 PCT Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) Internationales Aktenzeichen 05/09/1997 PCT/EP98/05321 21/08/1998 Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH et al.

- 1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
- 2. Eine Kopie des Berichts wird gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
- Auf Wunsch eines ausgewählten Amts wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtem noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde

Tel. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d

Fax: (+49-89) 2399-4465

Europäisches Patentamt

D-80298 München

Bevollmächtigter Bediensteter

Bleeker, M

Tel. (+49-89) 2399-8141



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeiche	en des Anmelders oder Anwalts	T	-i-b- Mittel	' lung über die Übersendung de	as internationalen
LTS 9/97		WEITERES VORGEHEN		Prüfungsbericht (Formblatt P	
	iles Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum(Ta	ag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (Tag/Monat	/Tag)
PCT/EP9		21/08/1998	,	05/09/1997	
Internationa	le Patentklassification (IPK) oder	nationale Klassifikation und IPK		1	
A61K9/70)				
					-
Anmelder					
LTS LOH	MANN THERAPIE-SYSTE	ME GMBH et al.			
1. Diese Behör	r internationale vorläufige Prü de erstellt und wird dem Anm	ıfungsbericht wurde von der mit elder gemäß Artikel 36 übermit	der internation	onale vorläufigen Prüfung	beauftragte
2. Diese	r BERICHT umfaßt insgesam	t 5 Blätter einschließlich diese	Deckblatts.		
u	nd/oder Zeichnungen, die gea	ANLAGEN bei; dabei handelt e ändert wurden und diesem Beri ichtigungen (siehe Regel 70.16	cht zugrunde	liegen, und/oder Blätter m	it vor dieser
Diese	Anlagen umfassen insgesan	nt Blätter.			
					
3. Diese	r Bericht enthält Angaben zu	folgenden Punkten:			
0. 51355					
1	☐ Grundlage des Bericht	S			
- 11	☐ Priorität	O As the second of the second	dericebe Täti	akoit und goworbliche An	wondharkoit
		Gutachtens über Neuheit, erfir	densche rau	gkeit und geweibliche Am	Wellubarkeit
IV	☐ MangeInde Einheitlich		1 61	den ette dente de Tätinke	سمام اسمان الخا
V		ng nach Artikel 35(2) hinsichtlic arkeit; Unterlagen und Erklärun	n der Neuneit gen zur Stütz	ung dieser Feststellung	nt und der
VI	Bestimmte angeführte	Unterlagen			
VII	Bestimmte M\u00e4ngel der	internationalen Anmeldung			
VIII	☐ Bestimmte Bemerkung	gen zur internationalen Anmeldu	ıng		
Datum der	Einreichung des Antrags	Datur	der Fertigstell	ung dieses Berichts	
20/03/19	99			Ŋ 6. 07. 99	
	Postanschrift der mit der internati auftragten Behörde:	onalen vorläufigen Bevoll	mächtigter Bed	iensteter	S S GOVES MATEURAL
	Europäisches Patentamt D-80298 München	Geor	gopoulos, N		
<u> </u>	Tel. (+49-89) 2399-0 Tx: 52369	56 epmu d			The same of the state of the st
1	Fax: (+49-89) 2399-4465	I Tal N	· (±40-80) 330	3	

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER **PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05321

1	Grundlag	des	Berichts
١.	Grundiad	ues	Delicing

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach

	Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.):							
Beschreibung, Seiten:								
1-12 urspr	üngliche Fassung							
Patentansprüche, Nr.:								
1-21 urspri	ungliche Fassung							
Zeichnungen, Blätter:								
1/1 urspr	ingliche Fassung							
2. Aufgrund der Änderungen sir	nd folgende Unterlagen fortgefallen:							
☐ Beschreibung, Se	ten:							
☐ Ansprüche, Nr.								
☐ Zeichnungen, Bla	tt:							
angegebenen Gründen ı	derücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich inausgehen (Regel 70.2(c)):							
4. Etwaige zusätzliche Bemerki	Ingen:							
	ach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der eit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung							
1. Feststellung								
Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-21 Nein: Ansprüche							
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche 1-21 Nein: Ansprüche							
Gewerbliche Anwendbarkeit	(GA) Ja: Ansprüche 1-21 Nein: Ansprüche							

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05321

Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

Punkt V

1 Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO-A-92 17237 D2: DE-A-44 23 850

- Die vorliegende Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33 (2) PCT, weil der Gegenstand der unabhängigen Ansprüche 1 (System), 20 (Verfahren) und 21 (System) sowie dieser der abhängigen Ansprüche 2-19 neu ist.
- 2.1 Keines der im Internationalem Recherchenbericht erwähnten Dokumente offenbart ein System oder ein Verfahren wie es in den Ansprüchen 1-19, 21 (System) oder 20 (Verfahren) beansprucht wird.
- 2.2 Insbesondere,

D1 offenbart ein transdermales therapeutisches Pflaster, das:

i/ keine Rückschicht mit einem unidirektional elastischen Material mit einer Elastizität von mindestens 20% aufweist und

ii/ nicht geeignet zur Anwendung als Mehrtagespflaster ist (siehe Seite 4, Absätze 3 bis 5 und Seite 8, Anspruch 1 von D1).

Darüber hinaus offenbart D1 kein Verfahren, während dessen bei einem bandförmigen Laminat mit einer **unidirektional elastischen** Rückschicht eingelegt wird (siehe Seite 8, Anspruch 1 von D1).

D2 beschreibt kein Verfahren gemäß Anspruch 20 (siehe Seite 2, Beispiel 1 von D2) und anschließend kein transdermales therapeutisches Pflaster mit einer Rückschicht mit einem unidirektional elastischen Material mit einer Elastizität von mindestens 20% (siehe Seite 2, Zeilen 3 bis 4 und Seite 3, Anspruch 1 von D2).

- 2.3 Folglich wird der Gegenstand der Ansprüche 1-21 von keinem der Dokumente D1 oder D2 vorweggenommen.
- 3 Die vorliegende Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33 (3) PCT, weil der

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT

Gegenstand der Ansprüche 1-21 auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

- 3.1 Die in der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung betrifft ein transdermales therapeutisches System und ein Verfahren zur Herstellung eines derartigen Systems, wobei dieses System die folgenden technischen Effekte aufweist:
 - i/ Abwesenheit von Fremdkörpergefühl,
 - ii/ keine Beeinträchtigung der Klebkraft und
 - iii/ Abwesenheit von Hautreizungen beim Tragen über mindestens 7 Tage (siehe Seite 12, Absatz 3 der vorliegenden Beschreibung).
 - Die obengenannten Effekte wurden nicht nur in D1 oder D2, sondern auch in keinem weiteren der im Internationalen Recherchenbericht zitierten Dokumente erwähnt. Deswegen ist der Gegenstand der Ansprüche 1-21 nicht naheliegend gegenüber dem Stand der Technik.
- Der Gegenstand der Ansprüche 1-21 ist gewerblich anwendbar im Bereich der Arzneimittelindustrie (Artikel 33 (4) PCT).

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

A61K 9/70

A2

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 99/12529

14

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

18. März 1999 (18.03.99)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP98/05321

(22) Internationales Anmeldedatum: 21. August 1998 (21.08.98)

europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

10. 1.4.2 1777 (10.03.77)

(30) Prioritätsdaten:

197 38 855.8

5. September 1997 (05.09.97) DE

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, KR, MX, NO, SI, US.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HILLE, Thomas [DE/DE]; Am Moogsberg 2A, D-56567 Neuwied (DE). DEURER, Lothar [DE/DE]; Ringstrasse 79, D-56077 Koblenz (DE).

(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).

(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM COMPRISING A RESERVOIR-TYPE PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVE LAYER AND A BACK LAYER WITH UNI-DIRECTIONAL RESILIENCE

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM MIT HAFTKLEBENDER RESERVOIRSCHICHT UND UNI-DIREKTIONAL ELASTISCHER RÜCKSCHICHT

(57) Abstract

The present invention relates to a transdermal therapeutic system such as a patch that comprises a protection layer which can be removed several times, a reservoir-type pressure-sensitive adhesive layer and a back layer which is optionally coated with an adhesive. The back layer comprises a material having an uni-directional and preferably longitudinal resilience of at least 20 %. This transdermal therapeutic system is mainly intended for use as a patch which is applied for several days and is used for treating conditions such as pain or drug-addiction.

(57) Zusammenfassung

Beschrieben wird ein transdermales therapeutisches System (TTS), insbesondere Pflaster, umfassend eine wiederablösbare Schutzschicht, eine haftklebende Reservoirschicht und eine gegebenenfalls haftkleberbeschichtete Rückschicht mit einem unidirektional, vorzugsweise längselatischen Material mit einer Elastizität von mindestens 20 %. Das TTS eignet sich insbesondere zur Anwendung als Mehrtagespflaster, etwa zur Behandlung von Schmerzen oder der Drogenabhängigkeit.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien .	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
ΑZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Мопасо	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	ΙE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	18	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	zw	Zimbabwe
CM	Kamerun		Котеа	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	K2	Kasachstan	RO	Rumānien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	Ll	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dānemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

WO 99/12529 PCT/EP98/05321

Transdermales therapeutisches System mit haftklebender Reservoirschicht und unidirektional elastischer Rückschicht

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System, insbesondere ein wirkstoffhaltiges Pflaster, umfassend eine wiederablösbare Schutzschicht, eine haftklebende Reservoirschicht sowie eine – gegebenenfalls haftkleberbeschichtete – Rückschicht. Außerdem betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines derartigen transdermalen therapeutischen Systems [nachfolgend auch TTS abgekürzt] sowie die Verwendung eines solchen.

Ein TTS ist eine auf die Haut aufzubringende Applikationsform für über die Haut abzugebende Wirkstoffe, die das Aussehen traditioneller Pflaster aufweist. Es ist von einem topischen wirkstoffhaltigen Pflaster – beispielsweise einem Rheumapflaster oder einem Hühneraugenpflaster – zu unterscheiden. Ein solches TTS kann einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten, die in vorherbestimmter Rate kontinuierlich über einen festgelegten Zeitraum am Applikationsort abgegeben werden ("Heilmann, Klaus: Therapeutische Systeme – Konzept und Realisation programmierter Arzneiverabreichung", 4. Auflage, 1984, Ferdinand-Enke-Verlag, Stuttgart). Üblicherweise beträgt der vorstehend genannte festgelegte Zeitraum 24 Stunden. Für die Behandlung von chronischen Erkrankungen ist jedoch die längerdauernde Gabe von Arzneistoffen erforderlich. Es kann daher sinnvoll sein, ein TTS auch über einen längeren Zeitraum als 24 Stunden zu applizieren, da dies eher zu konstanten Plasmaspiegeln führt.

Ein typisches derartiges transdermales therapeutisches System in Form eines Pflasters ist aus der EP-B 0 430 019 bekannt. Dieses weist eine wirkstoffundurchlässige Rückschicht, eine haftklebende Reservoirschicht und eine wiederablösbare Schutzschicht auf. Die wirkstoffundurchlässige Rückschicht kann aus flexiblem oder nicht flexiblem Material bestehen.

WO 99/12529 PCT/EP98/05321

Als Substanzen, die zur Herstellung derartiger Materialien verwendet werden, sind Polymerfolien oder Metallfolien oder auch ein Verbundstoff aus einer mit Aluminium bedampften Folie erwähnt. Werden derartige TTS länger auf der Haut getragen, wie dies – wie vorstehend erwähnt – zur Behandlung von insbesondere chronischen Erkrankungen notwendig ist, so stellt sich, bedingt durch die relative Starrheit des TTS, auf der Haut innerhalb kurzer Zeit ein ausgeprägtes Fremdkörpergefühl ein. Dies ist für den Anwender äußerst unangenehm.

Eine andere Ausführungsform eines derartigen TTS ist in der US-A 5,246,705 beschrieben. Das dort beschriebene transdermale System weist eine elastomere Rückschicht auf, die eine definierte Dampfdurchlässigkeit im Bereich von 0,1 bis 20 g/m²/hr sowie einen Young-Modul im Bereich von etwa 10⁴ bis 109 dyne/cm² aufweist. Besonders bevorzugte Materialien für die elastomere Rückschicht sind beispielsweise A-B-A Blockcopolymere, wobei es sich bei den A-Blöcken um Styrol und bei den B-Blöcken um gesättigte Kohlenwasserstoff-Copolymere wie etwa Ethylen-Butylen-, Ethylen-Propylen-Copolymere u. ä. handelt. Auch beim Tragen der transdermalen therapeutischen Systeme gemäß der genannten US-A 5,246,705 für längere Zeit auf der Haut läßt sich das beschriebene Fremdkörpergefühl nicht vermeiden.

Aus der US-A 4,780,168 ist eine streifenförmige Wundbandage zum Versiegeln von Wunden bekannt, die aus einem gewebten oder nicht-gewebten Material auf der Basis eines Polymers hergestellt ist, wobei dieses Material eine planare Streckungscharakteristik im Bereich von 0,5 bis 110 [pounds/inch] aufweist. Materialien mit einer derartigen Dehnbarkeit sind jedoch nicht ohne weiteres als Materialien für Rückschichten von transdermalen therapeutischen Systemen geeignet. Entweder ihre Dehnbarkeit ist zu gering, dann stellt sich beim längeren Tragen auf der Haut das vorstehend beschriebene, unangenehme Fremdkörpergefühl ein; sind sie aber zu sehr dehnbar, dann tritt bei der Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen der sog. "Schüsselbildungs"-Effekt auf, der nachfolgend erläutert wird.

Beim Herstellen des Laminats, aus dem die einzelnen wirkstoffhaltigen Pflaster gestanzt werden, gerät das Material für die Rückschicht unter Zugspannung und die sich ergebende elastische Rückstellkraft führt dazu, daß beim Stanzen der Pflaster die einander gegenüberliegenden Enden jeweils hochgebogen werden. Dieser Effekt führt bei der Fertigung wegen des dadurch bedingten Ausschusses zu hohen Kosten, verbunden mit unnötiger Umweltbelastung.

Abgesehen von den erwähnten Nachteilen ist ein Material für die Rückschicht einer Wundbandage auch aus anderen Gründen, wie der erforderlichen Wirkstoffundurchlässigkeit, nicht für ein TTS geeignet.

Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, ein transdermales therapeutisches System bereitzustellen, das eine wiederablösbare Schutzschicht, eine haftklebende Reservoirschicht und eine gegebenenfalls haftkleberbeschichtete Rückschicht umfaßt, das die vorstehend genannten Nachteile vermeidet. Insbesondere soll sich bei längerem Tragen, auch über einige Tage bis zu etwa 1 bis 2 Wochen, kein Fremdkörpergefühl auf der Haut einstellen. Außerdem soll bei der Herstellung des TTS der sog. "Schüsselbildungs"-Effekt vermieden werden, was eine rationelle und kostengünstige Produktion sicherstellt.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch ein transdermales therapeutisches System, insbesondere ein wirkstoffhaltiges Pflaster, gelöst, das eine wiederablösbare Schutzschicht, eine haftklebende Reservoirschicht und eine gegebenenfalls haftkleberbeschichtete Rückschicht umfaßt, wobei die Rückschicht ein unidirektional, insbesondere längselastisches Material mit einer Elastizität von mindestens 20 % aufweist.

Bevorzugte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen TTS sind Gegenstand der Unteransprüche.

Erfindungsgemäß weist das TTS neben einer wiederablösbaren Schutzschicht und einer haftklebenden Reservoirschicht auch eine wahlweise ebenfalls haftkleberbeschichtete Rückschicht auf, die eine speziell definierte unidirektionale Elastizität zeigt. Die Elastizität wird bei dem erfindungsgemäßen TTS gemäß den üblicherweise bei Elastizitätsprüfungen verwendeten DIN-Normen 60 000 und 61 632 (April 1985) bestimmt. Diese DIN-Normen gelten zwar ursprünglich für Idealbinden; die für die Prüfung der Elastizität dabei verwendete Horizontal-Kraftdehnungsanlage ist aber auch bei anderen Materialien analog einsetzbar. Erfindungsgemäß ist bei dem TTS die Rückschicht in nur einer Richtung, d. h. in Längs- oder Querrichtung elastisch. Bezogen auf die Längsachse des TTS ist die Querachse, die im rechten Winkel dazu liegende Achse. Bei einem kreisförmigen TTS sind Längs- und Querachse naturgemäß längenmäßig identisch. Insbesondere ist das erfindungsgemäß verwendete Material der Rückschicht unidirektional längselastisch.

In der anderen Richtung ist die Rückschicht nicht elastisch. "Nicht-elastisch" bedeutet, daß bei Testung per Hand keine Elastizität feststellbar ist. Bei Messung gemäß DIN 61 632 liegt dann die Elastizität unterhalb von 20 %. Erfindungsgemäß liegt also die Elastizität in einer – nämlich der elastischen Richtung – oberhalb von 20 %.

Da beim Herstellen des Pflasters dasselbe aus einem Laminat ausgestanzt wird, wäre es prinzipiell auch denkbar, daß das TTS in einem Winkel zur Längsrichtung des Pflasters "unidirektional" elastisch ist. Eine derartige Schrägelastizität ist jedoch das Ergebnis einer Superposition von Elastizität in Quer- und in Längsrichtung.

Bevorzugt wird bei dem erfindungsgemäßen TTS ein unidirektional elastisches Material für die Rückschicht verwendet, dessen Elastizität kleiner als 150 % ist. Bei einer stärker bevorzugten Ausführungsform liegt die Elastizität im Bereich von 20 bis 80 %, besonders bevorzugt im Bereich zwischen 40 bis 70 %. Am allerbevorzugtesten und demzufolge für die Lösung der der Erfindung zugrundeliegenden Aufgabe am vorteilhaftesten ist ein Material für die Rückschicht, dessen Elastizität – immer gemessen gemäß DIN 61 632 – im Bereich zwischen 44 und 56 % liegt.

Bevorzugte Materialien für die unidirektional elastische Rückschicht sind mikrobiell nicht abbaubare Stoffe. Das Material sollte zu mehr als 90 %, bevorzugt zu mehr als 99 %, mikrobiell nicht abbaubar sein. Die Abbaubarkeit kann mit üblichen, dem Fachmann vertrauten Methoden gemessen werden. Die geringe Abbaubarkeit ist besonders wichtig bei TTS, die länger auf der Haut getragen werden sollen. Denn bedingt durch die Transpiration der Haut entsteht unmittelbar unter der durch das TTS abgedeckten Hautpartie ein Mikroklima, in dem Bakterien, Pilze, Sporen etc. prächtig gedeihen. Deshalb ist eine geringe mikrobielle Abbaubarkeit, insbesondere bei längeren Tragezeiten, äußerst vorteilhaft. Bei dem Material der Rückschicht kann es sich um ein Gewebe, ein Vlies oder eine Folie handeln. Umfaßt die Rückschicht ein Polymer, so ist dieses vorteilhafterweise aus Polyethylen, Polypropylen oder Polyestern, insbesondere Polyalkylenterephthalaten ausgewählt.

Beispielhaft seien einige polymere Materialien für die Rückschicht genannt. Günstige polymere Materialien, die das vorstehende Erfordernis der geringen mikrobiellen Abbaubarkeit erfüllen, sind Polyterephthalsäurediester, die durch die Umsetzung eines Ausgangsstoffs, ausgewählt aus Ethylenglykol, 1,4-Butandiol, 1,4-Dihydroxymethylcyclohexan, Terephthalsäure, Isophthalsäure, Adipinsäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, Terephthalsäuredimethylester, Azelainsäuredimethylester, Sebacinsäuredimethylester, Bisphenol-A-Diglycidether, n-Decandicarbonsäure-1.10, Polyethylenglykol und Polybutylenglykol erhältlich sind.

Bei dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System kann zwischen Rückschicht und Reservoirschicht ebenfalls noch eine weitere Trennschicht, z. B. zur Vermeidung der Wirkstoffdurchlässigkeit, angeordnet sein. In diesem Fall ist die Rückschicht auf der der Haut zugewandten Seite bzw. die Trennschicht auf der distalen Seite ebenfalls haftkleberbeschichtet.

Für die Wirksamkeit eines erfindungsgemäßen TTS ist es günstig, wenn die Rückschicht das Reservoir allseitig überragt. Dies hat den Vorteil, daß es in seitlicher Richtung nicht zu Wirkstoffverlusten kommt. Außerdem kann das erfindungsgemäße TTS dann besonders kostengünstig hergestellt werden, da die wirkstoffhaltigen Abschnitte separat gestanzt werden können. So werden teure und umweltschädliche, wirkstoffhaltige Abfallreststücke vermieden. Die Rückschicht des TTS weist eine Wasserdampfpermeabilität von mindestens 0,1 g/m²/h, bevorzugt von 1 bis 20 g/m²/h auf.

Im Falle der Verwendung eines Vlieses oder eines Gewebes oder auch einer porösen Folie liegt die Porosität im Bereich von 10 % bis 50 %. Dabei bedeutet "Porosität" den Flächenanteil von Poren mit einer Fläche von ≤ 400 μm² an der jeweiligen Bezugsfläche. Diese relative Porenfläche kann durch Messung und Zählen der Poren einer beliebigen ungedehnten Bezugsfläche unter dem Mikroskop oder einem Fadenzähler ermittelt werden.

Falls für das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System (TTS) ein Gewebe verwendet wird, so weist die Rückschicht eine Kettfadenzahl im Bereich von 300 - 350, bevorzugt im Bereich von 310 - 330, und/oder eine Schußfadenzahl im Bereich von 100 bis 140, bevorzugt im Bereich von 120 bis 130, jeweils gemessen je 10 cm ungedehntes Gewebe, auf.

Die haftklebende Reservoirschicht des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems enthält mindestens einen Wirkstoff. Bevorzugt ist dieser ausgewählt aus der Gruppe der Psychopharmaka, Analgetika und Hormone. Als Hormon kommt insbesondere Estradiol in Betracht, als Analgetikum Buprenorphin. Bei dem Psychopharmakon handelt es sich bevorzugt um ein Parasympathomimetikum.

In Frage kommende Parasympathomimetika sind insbesondere:

- 1. Cholinester, z. B. Acetylcholin, Bethanechol, Carbachol oder Methacholin,
- 2. Alkaloide, z. B. Arecolin und seine Derivate, Pilocarpin,
- 3. Hemmstoffe der Cholinesterase, z. B. Demecariumbromid, Distigminbromid, Neostigmin, Physostigmin, Pyridostigminbromid, Galanthamin.

Natürlich können diese Stoffe auch in Kombination miteinander verwendet werden. Der Gehalt an Wirkstoff wird insbesondere dabei so eingestellt, daß es beim Abnehmen des Pflasters zu einem sog. "Abreißeffekt" kommt. Dieser Effekt wird nachfolgend näher erläutert:

Enthält ein TTS eine begrenzt wasserdampfdurchlässige Rückschicht, z. B. eine PET-Folie, kann während des Tragens des TTS die Haut am Applikationsort keinen Wasserdampf abatmen. Dieses Wasser wird in die Haut eingelagert. Am Applikationsort ist deshalb der Wassergehalt höher als physiobiologischerweise bedingt. Ein nur schwer von der Haut resorbierbarer Stoff (wie z. B. Buprenorphin) wird in ein Depot in der Haut eingelagert werden. Beim Abreißen des TTS atmet die Haut schlagartig Wasserdampf ab.

Durch Entfernen dieses Wassers steigt plötzlich die Konzentration des Arzneistoffs über die Sättigungskonzentration an, da Lösemittel entfernt wird. Ein stabiler Zustand wird dadurch erreicht, daß sich das Hautdepot rasch entleert. Es kommt daher durch das Abreißen des TTS zu einem raschen Konzentrationsanstieg des Wirkstoffs im Plasma. Zur besseren Wirkstoffausnutzung ist die Ausnutzung des Abreißeffekt bevorzugt. Erfindungsgemäß wird daher die Konzentration des Wirkstoffs so eingestellt, daß der vorstehend genannte Abreißeffekt zum Tragen kommt.

Die absolute Höhe des Gehalts an Wirkstoff zur Erzielung des Abreißeffekts läßt sich nicht exakt allgemein gültig definieren. Sie schwankt von Wirkstoff zu Wirkstoff und hängt auch von der Ausführungsform des TTS ab. Die Einstellung kann jedoch vom Fachmann mittels Routineversuchen ohne unzumutbaren Aufwand vorgenommen werden. Im Falle des Buprenorphins liegt der Gehalt etwa bei 5 - 15 Gew.-%.

Die haftklebende Reservoirschicht kann auch ein wasseraufnehmendes Polymer enthalten. Bei einer bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei dem wasseraufnehmenden Polymer um ein Polyvinylpyrrolidon. Das Polyvinylporrolidon weist bevorzugterweise ein Molekulargewicht im Bereich von 1 x 10³ bis 2 x 10⁵ auf. Zu derartigen Polyvinylpyrrolidonen gehört Kollidon®.

Für besondere Zwecke, beispielsweise für die Verwendung in Krankenhäusern mit vielen Patienten oder für die Verwendung in Doppelblindstudien, wo wirkstoffhaltige TTS mit Placebo-TTS verglichen werden, ist es außerdem bevorzugt, wenn die nach außen – also von der Haut weg – gerichtete Seite des TTS in der Rückschicht ein von der übrigen Fläche abgesetztes Markierungs-Steuerungselement aufweist.

Dieses Element kann sich in der Struktur oder übrigen Eigenschaften, wie Elastizität oder Porosität, von dem übrigen Teil der Rückschicht unterscheiden. Durch ein derartiges Markierungs-Steuerungselement können die Eigenschaften der Rückschicht differentiell eingestellt werden. Beispielsweise kann die Elastizität eines solchen Elementes größer sein als die Elastizität des übrigen Teils der Rückschicht. Falls ein derartiges Markierungs-Steuerungselement in einem Teil der Rückschicht speziell eingebracht ist, so liegt seine relative Elastizität – für den Fall, daß dieses gewünscht wird – vor-

zugsweise in einem Bereich, der um 20 % unterhalb oder um 20 % oberhalb der Elastizität des übrigen Teils der Rückschicht liegt.

Das Markierungs-Steuerungselement kann auch dazu dienen, die einzelnen TTS bezüglich ihres Wirkstoffgehalts voneinander zu unterscheiden. Dies erfolgt bevorzugt durch eine farbige Markierung, beispielsweise durch einen farbigen Faden oder Streifen. Das ist besonders vorteilhaft, wenn das TTS an einem Ort, beispielsweise einem Krankenhaus mit vielen Patienten, in großer Menge in unterschiedlichen Dosierungen bereitgehalten werden muß.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System eignet sich insbesondere zur Anwendung als Mehrtagespflaster wegen seiner auf diesen Bedarf besonders zugeschnittenen Rückschicht. Insofern kommt es insbesondere zur Behandlung von chronischen Schmerzen oder aber auch zur Behandlung von Drogenabhängigkeit in Frage.

Das erfindungsgemäße TTS wird mittels üblicher Verfahren hergestellt. Ein derartiges Verfahren umfaßt i. allg. die Schritte, daß aus einem vorgelegten bandförmigen Laminat, umfassend die erfindungsgemäße unidirektional elastische Rückschicht, eine Wirkstoffschicht sowie eine wiederablösbare Schutzschicht, durch Stanzen die einzelnen TTS hergestellt werden.

Bei einem besonders bevorzugten Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen TTS sind die vorstehend genannten Schritte so modifiziert, daß bei einem vorgelegten bandförmigen Laminat mit einer gegebenenfalls haftklebenden, unidirektional elastischen Rückschicht und einer wiederablösbaren Schutzschicht in Längsrichtung hintereinander haftklebende Wirkstoffreservoirabschnitte eingelegt werden, die Rückschicht durch Stanzen und anschließend in den Zwischenräumen zwischen den Wirkstoffreservoirabschnitten die Schutzschicht durchtrennt wird. Dieses spezielle Verfahren hat den Vorteil, daß es unter ökonomischen und auch unter ökologischen Gesichtspunkten sehr vorteilhaft ist. Durch das separate Einlegen der Wirkstoffreservoirabschnitte wird nämlich vermieden, daß Abfall mit – in der Regel sehr teurem – Wirkstoff entsteht und kostspielig entsorgt werden muß. Ein analoges Verfahren ist in der DE-B 41 10 027 beschrieben, auf die diesbezüglich ausdrücklich Bezug genommen wird.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand einer Zeichnung und eines Ausführungsbeispiels erläutert. Es zeigen die Figuren:

- Fig. 1 das erfindungsgemäße TTS in Draufsicht;
- Fig. 2 das TTS gemäß Fig. 1, geschnitten längs der Stellen II II.

Fig. 1 zeigt schematisch ein erfindungsgemäßes TTS in Draufsicht. Auf der wiederablösbaren, im vorliegenden Falle rechteckigen, Schutzschicht (1) liegt die mit wirkstofffreiem Haftkleber beschichtete Rückschicht (5) auf. Sie weist die Form eines Rechtecks mit abgerundeten Ecken auf. Die Stanzlinie (1a) umreißt die Form der Rückschicht (5). Sie verläuft außerhalb des Laminats aus Reservoir (2) sowie wahlweiser Sperr- oder Trennschicht (3). Durch den Verlauf der Stanzlinie wird beim Ausstanzen Wirkstoffverlust vermieden. Innerhalb der Rückschicht (5) sind die Konturen aus Reservoir (2) sowie der wahlweisen Sperrschicht (3) erkennbar.

Bei dem dargestellten TTS mit unidirektional elastischer Rückschicht (5) überragt dieselbe das vorstehend erwähnte Laminat allseitig. Das Reservoir hat bevorzugt eine rechteckige Form. Die rechteckige Form ist deshalb bevorzugt, da so beim Schneiden des Reservoirs Wirkstoffverluste vermeidbar sind.

Fig. 2 ist ein Querschnitt gemäß II - II der Fig. 1. Der Deutlichkeit halber sind die Schichtdicken übertrieben dargestellt. Das TTS weist das Reservoir (2), die abziehbare Schutzschicht (1) sowie die wahlweise vorhandene Sperrschicht (3) und eine weitere - im Falle des Vorhandenseins einer Sperrschicht (3) notwendige - wirkstofffreie Haftkleberschicht (4) auf. Bei dieser dargestellten Ausführungsform wird das erwähnte Laminat von der Rückschicht (5) und der wirkstofffreien Haftkleberschicht (4) allseitig überragt.

Mit den so erhaltenen TTS wurde auch in diesem Fall wieder an n=10 Probanden ein Tragetest durchgeführt

Auswertung

Der Vergleichstragetest der TTS gemäß Beispiel 1, Vergleichsbeispiel 1 und Vergleichsbeispiel 2 ergab folgendes Ergebnis:

Bei der Verwendung von Polyesterfolie als Rückschicht (Vergleichsbeispiel 2) trat bereits am ersten Tag ein Fremdkörpergefühl auf. Am zweiten Tag erfolgte Faltenbildung und – beginnend mit dem dritten Tag – ein Ablösen des TTS. Das TTS gemäß Beispiel 1 sowie dasjenige gemäß Vergleichsbeispiel 1 wurde von allen 10 Probanden ohne Fremdkörpergefühl, ohne Beeinträchtigung der Klebkraft und auch ohne Hautreizungen über mindestens sieben Tage problemlos getragen. In bezug auf den Tragekomfort sind also das TTS gemäß Beispiel 1 sowie dasjenige gemäß Vergleichsbeispiel 1 etwa gleichwertig. Jedoch traten bei der Herstellung des TTS gemäß Vergleichsbeispiel 1 in einer Häufigkeit von mehr als 50 % Komplikationen bei der Herstellung auf, die vorwiegend auf den Schüsselbildungseffekt zurückzuführen waren.

Patentansprüche

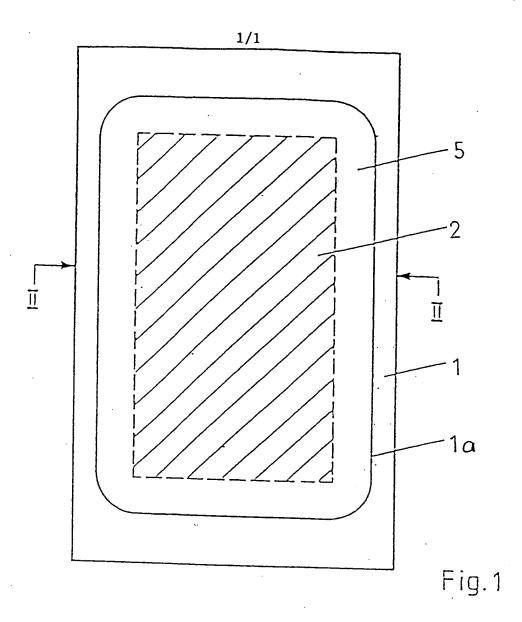
- 1. Transdermales therapeutisches System, insbesondere Pflaster, umfassend
 - eine wiederablösbare Schutzschicht,
 - eine haftklebende Reservoirschicht und
 - eine gegebenenfalls haftkleberbeschichtete Rückschicht mit einem unidirektional, vorzugsweise längselastischen Material mit einer Elastizität von mindestens 20 %.
- 2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, wobei die Elastizität kleiner als 150 % ist.
- Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Rückschicht das Resorvoir allseitig überragt.
- 4. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zwischen haftkleberbeschichteter Rückschicht und Reservoirschicht eine Trennschicht angeordnet ist.
- 5. Transdermales therapeutisches System nach einem der einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das elastische Material eine Elastizität im Bereich von 20 80 %, besonders bevorzugt im Bereich von 40 70 %, am allerbevorzugtesten im Bereich von 44 56 % aufweist.
- 6. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Material der Rückschicht zu mehr als 90 %, bevorzugt mehr als 99 % mikrobiell nicht abbaubar ist.
- 7. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei es sich bei der Rückschicht um ein Gewebe, ein Vlies oder eine Folie handelt.

- 8. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Rückschicht im wesentlichen ein Material, ausgewählt aus der Gruppe der Polyethylene, Polypropylene und Polyester, insbesondere ausgewählt aus den Polyalkylenterephthalaten, enthält.
- 9. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 8, wobei das Material der Rückschicht ein Polyterephthalsäurediester, bevorzugt ein aus der Umsetzung eines Ausgangsstoffs, ausgewählt aus Ethylenglykol, 1,4-Butandiol, 1,4-Dihydroxymethylcyclohexan, Terephthalsäure, Isophthalsäure, Adipinsäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, Terephthalsäuredimethylester, Azelainsäuredimethylester, Sebacinsäuredimethylester, Bisphenol-A-Diglycidether, n-Decandicarbonsäure-1.10, Polyethylenglykol und Polybutylenglykol, erhältlicher Polyterephthalsäurediolester ist.
- Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die haftklebende Reservoirschicht mindestens einen Wirkstoff, bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe der Psychopharmaka, Analgetika und Hormone, enthält.
- 11. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 10, wobei das Hormon Estradiol, das Analgetikum Buprenorphin und das Psychopharmakon ein Parasympathomimetikum ist.
- 12. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die haftklebende Reservoirschicht ein wasseraufnehmendes Polymer enthält.
- 13. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 12, wobei das wasseraufnehmende Polymer ein Polyvinylpyrrolidon, bevorzugt eines mit einem Molekulargewicht im Bereich von 1 x 10³ bis 2 x 10⁶ ist.
- 14. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die nach außen gerichtete Seite der Rückschicht ein von der übrigen Fläche abgesetztes Markierungs-Steuerungsselement aufweist.

- 15. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 14, wobei das Markierungs-Steuerungselement eine farbige Markierung, bevorzugt in Streifenform, oder ein farbiger Faden ist.
- 16. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 14 oder 15, wobei das Markierungs-Steuerungselement eine Elastizität aufweist, die im Bereich von -20 % bis +20 % liegt, bezogen auf die Elastizität des übrigen Teils der Rückschicht.
- 17. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Rückschicht eine Wasserdampfpermeabilität von mindestens 0,1 g/m²/h, bevorzugt von 1 bis 20 g/m²/h aufweist.
- Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das System einen Flächenanteil von Poren mit einer Größe ≤ 400 μm² im Bereich von 10 % bis 50 % aufweist.
- 19. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Rückschicht eine Kettfadenzahl im Bereich von 300 bis 350, bevorzugt im Bereich von 310 bis 330, und/oder eine Schußfadenzahl im Bereich von 100 bis 140, bevorzugt im Bereich von 120 bis 130, jeweils je 10 cm ungedehntes Gewebe, aufweist.
- 20. Verfahren zur Herstellung des transdermalen therapeutischen Systems nach einem der Ansprüche 1 bis 19, umfassend die Schritte, daß
 - bei einem vorgelegten bandförmigen Laminat mit einer gegebenenfalls haftklebenden, unidirektional elastischen Rückschicht und einer wiederablösbaren Schutzschicht in Längsrichtung hintereinander haftklebende Wirkstoffreservoirabschnitte eingelegt werden,
 - die Rückschicht durch Stanzen durchtrennt wird,
 - der Verschnitt der Rückschicht entfernt und
 - anschließend in den Zwischenräumen zwischen den Wirkstoffreservoirabschnitten die Schutzschicht durchtrennt wird.

21. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 1 bis 19 zur Anwendung als Mehrtagespflaster, insbesondere zur Behandlung von Schmerzen oder Drogenabhängigkeit.

WO 99/12529 PCT/EP98/05321



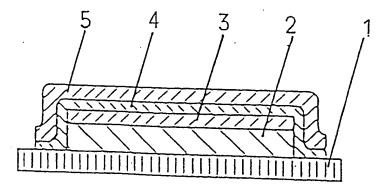


Fig. 2

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/12529 A61K 9/70 **A3** (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. März 1999 (18.03.99) PCT/EP98/05321 (81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, KR, MX, NO, SI, US, (21) Internationales Aktenzeichen: europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, (22) Internationales Anmeldedatum: 21. August 1998 (21.08.98) FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). (30) Prioritätsdaten: Veröffentlicht 197 38 855.8 DE 5. September 1997 (05.09.97) Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS eintreffen. LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE). (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe-27. Mai 1999 (27.05.99) (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HILLE, Thomas [DE/DE]; Am Moogsberg 2A, D-56567 Neuwied (DE). DEURER, Lothar [DE/DE]; Ringstrasse 79, D-56077 Koblenz (DE). (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).

(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM COMPRISING A RESERVOIR-TYPE PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVE LAYER AND A BACK LAYER WITH UNI-DIRECTIONAL RESILIENCE

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM MIT HAFTKLEBENDER RESERVOIRSCHICHT UND UNI-DIREKTIONAL ELASTISCHER RÜCKSCHICHT

(57) Abstract

The present invention relates to a transdermal therapeutic system such as a patch that comprises a protection layer which can be removed several times, a reservoir-type pressure-sensitive adhesive layer and a back layer which is optionally coated with an adhesive. The back layer comprises a material having an uni-directional and preferably longitudinal resilience of at least 20 %. This transdermal therapeutic system is mainly intended for use as a patch which is applied for several days and is used for treating conditions such as pain or drug-addiction.

(57) Zusammenfassung

Beschrieben wird ein transdermales therapeutisches System (TTS), insbesondere Pflaster, umfassend eine wiederablösbare Schutzschicht, eine haftklebende Reservoirschicht und eine gegebenenfalls haftkleberbeschichtete Rückschicht mit einem unidirektional, vorzugsweise längselatischen Material mit einer Elastizität von mindestens 20 %. Das TTS eignet sich insbesondere zur Anwendung als Mehrtagespflaster, etwa zur Behandlung von Schmerzen oder der Drogenabhängigkeit.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Annenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
ΑT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
ΑZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
ΒE	Belgien	GN	Guinca	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
B,J	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
СН	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
Cl	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	zw	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumānien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		•
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Ints ...ional Application No PCT/EP 98/05321

			
A. CLASSI IPC 6	FICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/70		
According	o International Patent Classification (IDC)	fination and IDC	
	o International Patent Classification (IPC) or to both national classification	fication and IPC	
	SEARCHED commentation searched (classification system followed by classific	ation symbols)	
IPC 6	A61K		·
Documental	tion searched other than minimum documentation to the extent that	it such documents are included in the fields se	earched
Electronic d	data base consulted during the international search (name of data	base and, where practical, search terms used)
·			
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the	relevant nassanes	Relevant to claim No.
	The state of the s	retevant passages	Helevani to claim 140.
Α	DE 43 33 595 A (LABTEC) 6 April see the whole document	1995	1-21
A	DE 44 23 850 A (LABTEC) 11 Janusee the whole document	ary 1996	1-21
A	WO 92 17237 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME) 15 October 19 see the whole document	92	1-21
Ì			
		·	
Furt	ther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed	in annex.
° Special ca	ategories of cited documents :	"T" later document published after the inte	emational filing date
"A" docume	ent defining the general state of the art which is not dered to be of particular relevance	or priority date and not in conflict with cited to understand the principle or th	the application but
"E" earlier	document but published on or after the international	invention "X" document of particular relevance; the	, , ,
filing of "L" docume	date ent which may throw doubts on priority claim(s) or	cannot be considered novel or canno involve an inventive step when the do	t be considered to
which	is cited to establish the publication date of another or or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance, the	claimed invention
"O" docum	nent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means	cannot be considered to involve an indocument is combined with one or m	ore other such docu-
"P" docum	ent published prior to the international filing date but	ments, such combination being obvious in the art.	•
·	han the priority date claimed actual completion of the international search	"&" document member of the same patent	
Date of the	acoustingleton of the litternational search	Date of mailing of the international se	arcn report
2	23 March 1999	30/03/1999	
Name and	mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2	Authorized officer	
	NL - 2280 HV Rijswijk		
1	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,	Ventura Amat A	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inte ional Application No
PCT/EP 98/05321

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
DE 4333595	Α	06-04-1995	AT	175346 T	15-01-1999
			AU	680050 B	17-07-1997
			AU	7784494 A	01-05-1995
			CA	2172738 A	13-04-1995
			DE	59407605 D	18-02-1999
			WO	9509618 A	13-04-1995
			EP	0721334 A	17-07-1996
			FI	961435 A	29-03-1996
			JP	9503217 T	31-03-1997
			US	5711962 A	27-01-1998
DE 4423850	Α	11-01-1996	DE	59500266 D	03-07-1997
			EP	0709088 A	01-05-1996
WO 9217237	Α	15-10-1992	DE	4110027 A	01-10-1992
			AT	146365 T	15-01-1997
			AU	657314 B	09-03-1995
			AU	1353592 A	02-11-1992
			CA	2106374 A,C	28-09-1992
			CZ	9301932 A	16-03-1994
			DE	59207727 D	30-01-1997
			DK	577622 T	16-06-1997
			EP	0577622 A	12-01-1994
			ES	2098500 T	01-05-1997
			FI	934189 A	24-09-1993
	-		GR	3022863 T	30-06-1997
			HU	65961 A,B	29-08-1994
		•	ΪE	78823 B	25-02-1998
			IL	101189 A	26-05-1995
	,		JP	1940989 C	23 - 06 - 1995
			JP	6065349 B	24-08-1994
			JP	6501185 T	10-02-1994
			KR	9706100 B	23-04-1997
			NZ	242127 A	27-04-1994
			SI	9210277 A	30-06-1994
			SK	101193 A	06-04-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte donales Aktenzeichen PCT/FP 08/05321

			rui/Er 90/	05321
A. KLASSI IPK 6	IFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61K9/70			
Nach der In	nternationalen Patentklassifikalion (IPK) oder nach der nationalen Klas	ssifikation und der IPK		
B. RECHE	RCHIERTE GEBIETE			
Recherchie IPK 6	rter Mindestprüstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbol $A61K$	ole)		
Recherchie	rte aber nicht zum Mindestprülstoff gehörende Veröffentlichungen, sc	oweit diese unter die reche	erchierten Gebiete	allen
Während de	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (N	Jame der Datenbank und	evtl. verwendete S	uchbegriffe)
	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN			
Kategorie ³	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angab	e der in Betracht kommen	nden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Α	DE 43 33 595 A (LABTEC) 6. April siehe das ganze Dokument	1995		1-21
Α .	DE 44 23 850 A (LABTEC) 11. Janua siehe das ganze Dokument	ar 1996		1-21
Α	WO 92 17237 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME) 15. Oktober 199 siehe das ganze Dokument	92		1-21
			·	
i 				
entr	itere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu nehmen	X Siehe Anhang P		
"A" Veröffe aber r	e Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : entlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen	oder dem Prioritätsd. Anmeldung nicht koll Erfindung zugrundeli	latum veröffentlicht Ilidiert, sondern nur iegenden Prinzips	internationalen Anmeldedatum worden ist und mit der zum Verständnis des der oder der ihr zugrundeliegenden
Anme L" Veröffe scheir	oldedatum veröffentlicht worden ist ontlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-	kann allein aufgrund	besonderer Bedeu dieser Veröffentlic	tung; die beanspruchte Erfindung hung nicht als neu oder auf chtet werden
ausge "O" Veröffe eine E "P" Veröffe	ren im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden der die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie stührt) entlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht entlichung, die vor dem internationalen. Anmeldedatum, aber nach	"Y" Veröffentlichung von kann nicht als auf en werden, wenn die Ve Veröffentlichungen d diese Verbindung für	besonderer Bedeu finderischer Tätigk eröffentlichung mit dieser Kategorie in r einen Fachmann	tung; die beanspruchte Erfindung eit beruhend betrachtet einer oder mehreren anderen Verbindung gebracht wird und naheliegend ist
	peanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist Abschlusses der internationalen Recherche	"&" Veröffentlichung, die Absendedatum des i		
2	23. März 1999	30/03/19	999	
Name und	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk	Bevollmächtigter Be	diensteter	
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,	Ventura	Amst A	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentlamilie gehören

Int. Ionales Aktenzeichen
PCT/EP 98/05321

Im Recherchenberickangeführtes Patentdoku		Datum der Veröffentlichung		itglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4333595	A	06-04-1995	AT	175346 T	15-01-1999
			AU	680050 B	17-07-1997
			AU	7784494 A	01-05-1995
			CA	2172738 A	13-04-1995
			DE	59407605 D	18-02-1999
			WO	9509618 A	13-04-1995
			EP	0721334 A	17-07-1996
			FI	961435 A	29-03-1996
			JP	9503217 T	31-03-1997
	· 		US	5711962 A	27-01-1998
DE 4423850	Α -	11-01-1996	DE	59500266 D	03-07-1997
			EP .	0709088 A	01-05-1996
WO 9217237	Α	15-10-1992	DE	4110027 A	01-10-1992
			AT	146365 T	15-01-1997
			ΑU	657314 B	09-03-1995
			ΑU	1353592 A	02-11-1992
			CA	2106374 A,C	28-09-1992
			·CZ	9301932 A	16-03-1994
			DE	59207727 D	30-01-1997
•			DK	577622 T	16-06-1997
			EP	0577622 A	12-01-1994
,			ES	2098500 T	01-05-1997
			FI	934189 A	24-09-1993
			GR	3022863 T	30-06-1997
			HU	65961 A,B	29-08-1994
			ΙE	78823 B	25-02-1998
			IL	101189 A	26-05-1995
			JP	1940989 C	23-06-1995
			JP	6065349 B	24-08-1994
			JP	6501185 T	10-02-1994
			KR	9706100 B	23-04-1997
			NZ	242127 A	27-04-1994
		•	SI	9210277 A	30-06-1994
			SK	101193 A	06-04-1994